

▼ QIAN, XUHONG (2000)

▼ 1,2-alkyl (aryl) acyl aroyl hydrazines insect growth regulator and its preparation and application

▼ Abstract of CN1245638

- The present invention discloses a 1,2-alkyl (aryl) acyl aroyl hydrazines insect growth regulator, its preparation and application. Said invention also provides the structural formula, and invented compound has strong toxic effect against armyworm, its LC 50 is up to 6-8 ppm. It can be extensively used for control of insect pests in crops, and is simple in preparation process and easy to implement.

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. C⁷

A01N 37/18

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99116835.6

[43]公开日 2000年3月1日

[11]公开号 CN 1245638A

[22]申请日 1999.9.6 [21]申请号 99116835.6
[71]申请人 华东理工大学
地址 200237 上海市梅陇路130号
[72]发明人 钱旭红 曹松 张荣
宋善华 郁洪忠

[74]专利代理机构 华东理工大学专利事务所
代理人 罗大忱 感志范

代理人 罗大忱 盛志范

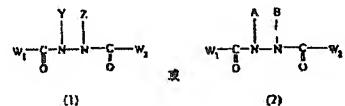
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 1,2-烷(芳)酰基芳酰基膦类昆虫生长调节剂及制备和应用

[57]摘要

本发明公开了1,2-烷(芳)酰基芳酰基阱类昆虫生长调节剂及制备和应用。所说的化合物结构通式如式(1)或式(2)所示：

所说的化合物具有较强的毒杀粘虫活性,其 LC_{50} 达到 6~8ppm。能广泛地应用与农作物的防虫,且制备过程简单易行,为一种具有广阔应用前景的昆虫生长调节剂。



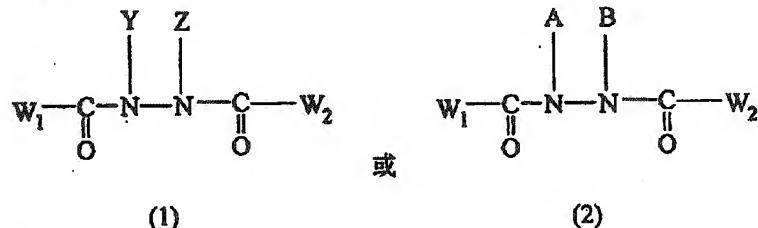
卷之三

专利文献出版社出版

92-100

权 利 要 求 书

1. 一种 1,2-烧(芳)酰基芳酰基脲类化合物,其特征在于: 化学结构通式如式(1)或式(2)所示:



其中：

W_1, W_2 为烷基、芳基或芳氯甲基中的一种；

Y,Z 为氢:

A 为叔丁基：

B 为烃氨基甲基。

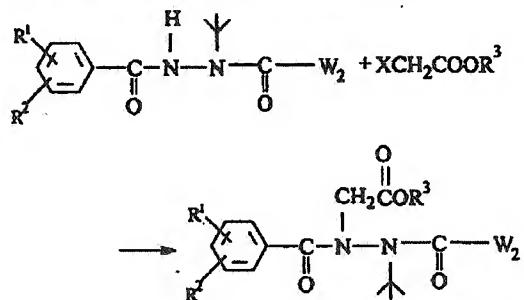
2. 如权利要求 1 所述的化合物,其特征在于:

W₁,W₂为叔丁基、苯基、4-乙基苯基、3,5-二甲基苯基、3-甲基苯基和苯氧甲基中的一种；

B 为乙氧羰基甲基或甲氧羰基甲基。

3. 一种1,2-烷(芳)酰基芳酰基肼类化合物的制备方法,其特征在于包括:

以 1-叔丁基二芳酰肼为原料,与卤代乙酸烃基酯在溶剂中,在碱性物质存在的条件下进行 N-烷基化反应,其反应方程式如下所示:



其中：X为卤素；R¹、R²为卤素、烷基、氢、烷氨基、硝基或氨基中的一种；

R^3 为烷基、烯基或芳基中的一种；

所说的溶剂是烃类、甲苯、苯、乙腈、二甲基甲酰胺或四氢呋喃中的一种及其混合物；

所说的碱是无机碱或有机碱；

反应温度为 40 ℃~100 ℃, 反应时间为 4~8 小时；

反应结束后, 采用常规的方法分离, 即可获得本发明的目标产物——1,2-烷(芳)酰基芳酰基肼类化合物。

4. 如权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于:

所说的卤代乙酸烃基酯为溴代乙酸乙酯。

5. 如权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于:

所说的碱是氢氧化钾、氢氧化钠、氢化钠、氢化钾、正丁基锂或叔丁基钾中的一种。

6. 如权利要求 3 所述的制备方法, 其特征在于:

优选的溶剂为四氢呋喃、二甲基甲酰胺或乙腈中的一种。

7. 如权利要求 3, 或 4, 或 5, 或 6 所述的制备方法, 其特征在于:

优选的反应温度为 40~70 ℃。

8. 如权利要求 1, 或 2 所述的化合物的应用, 其特征在于: 可以作为昆虫生长调节剂。

说 明 书

1,2-烷(芳)酰基芳酰基阱类昆虫生长调节剂及制备和应用

本发明涉及一种昆虫生长调节剂及其制备方法和应用,尤其涉及一种烷(芳)酰基芳酰基阱类化合物及其制备方法和应用。

随着农业生产的发展,农药的作用日趋显著,但传统农药的残留问题一直困扰着人们。因此,研究和开发新一代高效、低毒、无公害环保型农药摆在科学家面前。作为第三代农药,昆虫生长调节剂具有高效、低毒和选择性强的特点,它主要是破坏昆虫正常的生长发育或生殖作用,从而达到抑虫目的,它能高效杀死对传统杀虫剂具有抗性的害虫,是与环境友好的新一代杀虫剂。在这一领域的创制工作是二十一世纪新农药的重要研究与开发方向。

美国专利 US 5424333 、 4814349 公开了一类昆虫生长调节剂—抑食阱 (RH-5849) 即 2-苯甲酰基-1-叔丁基苯甲酰阱,它是罗姆-哈斯公司的徐基东 (Hsu,Adam Chi Tung) 首次开发成功商品化的昆虫生长调节剂。它是由非甾体类结构的化合物模拟 20-羟基甾体类蜕皮激素的结构,具有蜕皮激素的活性,对鳞翅目,鞘翅目,双翅目幼虫具有抑制进食,加速蜕皮和减少产卵的作用,对害虫以胃毒作用为主,有较强的内吸性,作用迅速,对棉花、蔬菜等农作物上的害虫防效显著,而对人、畜、禽、鱼毒性较低,因此是一类低残留、无公害的新型农药。 RH-5849 一经开发成功,即引起人们的极大关注,纷纷以 RH-5849 为母体,对其结构进行全方位的修饰,以期提高其活性,扩大杀虫谱。其中药效显著的商品有 RH-5992 、 RH-2485 。另外,人们对酰阱桥也作了一些修饰并发现了一些活性较好,具有潜在商业价值的化合物。但是,上述化合物存在溶解性较差,用药后见效较慢等不足,因此,必须尽快研究开发新的昆虫生长调节剂,以满足人们的需要。

本发明的目的之一在于公开一类溶解性较好,用药后见效较快的 1,2-烷(芳)酰基芳酰基阱类化合物;

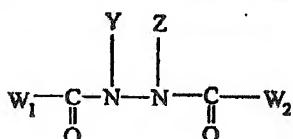
本发明的目的之二在于公开所说化合物的制备方法;

本发明的目的之三在于公开所说化合物作为昆虫生长调节剂的应用。

本发明的构思是这样的：

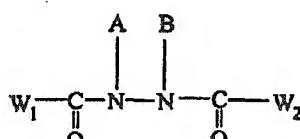
以二(芳)酰肼为先导化合物,在不同的部位上引入活性基团,如酯基,芳氧乙酰基以及叔丁基等,形成一类新的化合物—1,2-烷(芳)酰基芳酰基肼类化合物。这些基团的引入,可以增强其脂溶性,提高其生物活性。

本发明所说的化合物其结构通式如式(1)或(2)所示:



或

(1)



(2)

其中: W_1, W_2 为烷基、芳基或芳氧甲基中的一种,如叔丁基、苯基、4-乙基苯基、3,5-二甲基苯基、3-甲基苯基和苯氧甲基等;

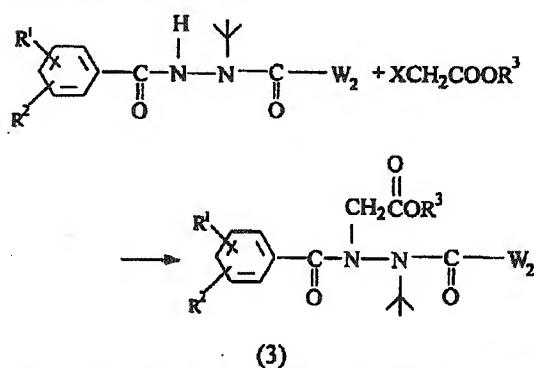
Y,Z 为氢;

A 为叔丁基;

B 为烃氧羰基甲基,如乙氧羰基甲基,甲氧羰基甲基等。

本发明所说的化合物的制备方法之一如下所述:

以 1-叔丁基二芳酰肼为原料,与卤代乙酸烃基酯在溶剂中,在碱性物质存在的条件下进行 N-烷基化反应,获得本发明的目标产物——1,2-烷(芳)酰基芳酰基肼类化合物,其反应方程式如 (3) 所示:



其中: X 为卤素; R^1, R^2 为卤素、烷基、氢、烷氧基、硝基或氨基中的一种;
 R^3 为烷基、烯基或芳基中的一种;

所说的 1-叔丁基二芳酰肼可以采用美国专利 US4814349 所公开的技术进行制备；

所说的卤代乙酸烃基酯为溴代乙酸乙酯；

所说的溶剂可以是烃类、甲苯、苯、乙腈、二甲基甲酰胺或四氢呋喃中的一种或它们的混合物，优选的溶剂为四氢呋喃、二甲基甲酰胺或乙腈中的一种；

所说的碱可以是氢氧化钾、氢氧化钠、氢化钠或氢化钾等无机碱，也可以是正丁基锂、叔丁基钾等有机碱；

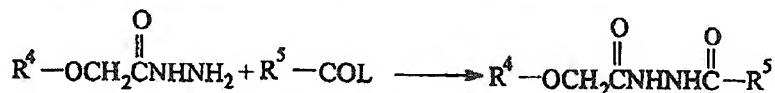
反应的工艺条件是这样的：

反应温度为 40 ℃~100 ℃，优选的温度为 40~70 ℃；反应时间为 4~8 小时。

反应结束后，采用常规的分离方法，即可获得目标产物。

本发明所说的化合物的制备方法之二如下所述：

以烷(芳)氧乙酰肼为原料，与酰氯进行酰化反应，获得本发明的目标产物——1,2-烷(芳)酰基芳酰基肼类化合物，其反应方程式如（4）所示：



其中： R^4 为芳基； R^5 为芳基或烷基； L 为羟基或氯；

反应时间为 3 ~ 6 小时，反应温度为 80 ℃ ~ 120 ℃；

原料烷(芳)氧乙酰肼可以采用国专利 US4814349 所公开的技术进行制备；

本发明所说的化合物可以作为昆虫生长调节剂，可以采用常规的方法使用。

本发明所说的化合物具有较强的毒杀粘虫活性，其 LC_{50} 达到 6~8ppm。能广泛地应用于农作物的防虫，且制备过程简单易行，为一种具有广阔应用前景的昆虫生长调节剂。

杀虫活性的测定：

1. 生测试虫选取：

选取玉米黏虫 2 龄的幼虫为测试对象。

2. 生测方法

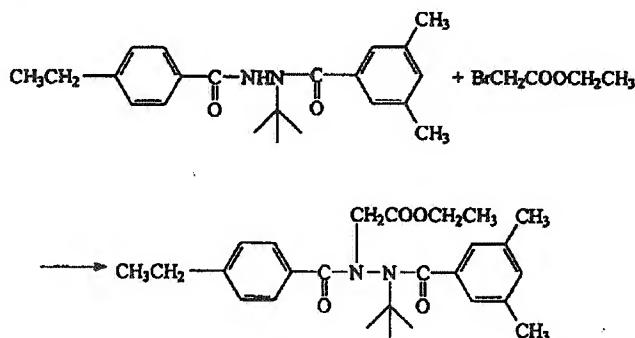
取适量的原药溶解到有机溶剂中，配成溶液，加少许的乳化剂的水溶液，配成 1 ~ 100ppm 浓度的药液，将新剪的玉米叶浸入药液内，待浸润完全后取出凉干。

烧杯中放入玉米黏虫2龄幼虫10只,将上述浸药的玉米叶放入烧杯中,取医用纱布封口。每个浓度的药液放置三个重复进行观察。观察已完全死亡的试虫同总数的百分数为杀死率。

下面结合实施例进一步阐明本发明的内容,但这些实施例并不限制本发明的保护范围。

实施例 1

1-叔丁基-1-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(乙氧基羰基甲基)-2-(4-乙基苯甲酰基)肼的合成, 反应方程式如下:



在干燥三颈瓶中加入 1.057g (3mmol) 1-叔丁基-1- (3,5-二甲基苯甲酰基) -2- (4-乙基苯甲酰基) 肼及 15mL 无水 DMF, 0.128g (3.2mmol) 60% 氢化钠, 室温下, 搅拌 2 小时后, 滴加 0.534g (3.2mmol) 溴代乙酸乙酯的 5mL DMF 溶液, 在 47 °C 反应 3 小时后, 升温至 70 °C 再反应 3 小时。此间可补加少量氯化钠和溴代乙酸乙酯。反应完毕, 减压蒸去大部分 DMF, 残留物倒入 10mL 水中, 用三氯甲烷提取 (3 × 10mL), 水洗至中性, 有机层用无水硫酸镁干燥, 浓缩溶液, 残留物经硅胶柱层析分离, 淋洗剂为石油醚:乙酸乙酯=5:1 (V/V) 最后得白色结晶 0.63g, 产率 48.0%。

m.p.116.4 ~ 117.2 °C。

¹H NMR, δ (ppm) : 7.92~6.84 (7H, m, Ar-H), 4.13~3.83 (4H, m, CH₂CO₂CH₂), 2.61~2.60 (2H, q, Ar-CH₂), 2.32 (6H, s, Ar-CH₃), 1.70 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.20~1.17 (3H, t, ArCH₂CH₃), 1.07~1.04 (3H, t, OCH₂CH₃)。 MS, 439[M⁺-1-CO₂CH₂CH₃], 383(29.2)[M⁺+2-(CH₃)₂C], 366(68.7)[M⁺+1-CO₂CH₂CH₃],

2004.6.17

133(82.5)[M⁺-C₁₇H₂₅N₂O₃], 105(30.4)[M⁺-C₁₅H₂₁N₂O₄]

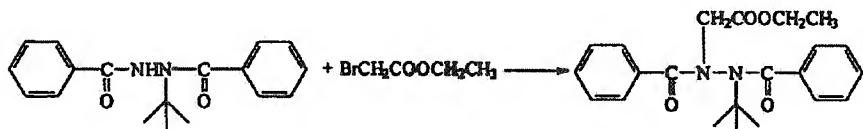
元素分析

	C%	H%	N%
理论值:	71.20	7.81	6.39
实测值:	70.78	7.85	6.36

杀粘虫活性: 250ppm 96.7%, LC₅₀=8ppm.

实施例 2

1-叔丁基-1-苯甲酰基-2-(乙氧基酰基甲基)-2-苯甲酰基阱的合成, 反应方程式如下:



制备方法同实施例 1, 其中原料为 1-叔丁基-1-苯甲酰基-2-苯甲酰基阱, 产率 41.2 %. m.p: 84~84.5 °C. ¹H NMR, δ (ppm) : 7.98~6.78 (10H, m, Ar-H), 4.08~3.81 (4H, m, CH₂CO₂CH₂), 1.69 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.03~1.00 (3H, t, OCH₂CH₃). MS, 382(13.2)[M⁺], 326(3.82)[M⁺+1-(CH₃)₃C], 308(100.0)[M⁺-1-CO₂CH₂CH₃], 105(15.5)[M⁺-C₁₅H₂₁N₂O₃].

元素分析

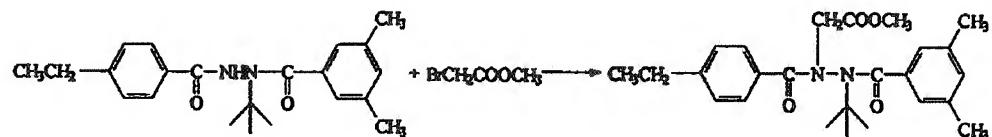
	C%	H%	N%
理论值:	69.09	6.85	7.32
实测值:	68.84	6.83	7.21

杀粘虫活性: 1000ppm 50.2%.

实施例 3

1-叔丁基-1-(3, 5-二甲基苯甲酰基)-2-(甲氧基酰基甲基)-2-(4-乙基苯甲酰基)阱的合成, 反应方程式如下:

20.000 17



在干燥三颈瓶中加入 1.057g (3mmol) 1-叔丁基-1-(3, 5-二甲基苯甲酰基)-2-(4-乙基苯甲酰基) 肽及 15mL 无水 DMF , 0.128g (3.2mmol) 60% 氢化钠, 室温下, 搅拌 2 小时后, 滴加 0.489 g (3.2mmol) 溴代乙酸甲酯的 5mLDMF 溶液, 在 40~45 ℃反应 2 小时后, 升温至 65 ℃再反应 3 小时。此间可补加少量氢化钠和溴代乙酸甲酯。反应完毕, 减压蒸去大部分 DMF , 残留物倒入 10mL 水中, 用三氯甲烷提取 (3 × 10mL), 水洗至中性, 有机层用无水硫酸镁干燥, 浓缩溶液、残留物经硅胶柱层析分离, 淋洗剂为石油醚:乙酸乙酯 =5:1(V/V) 最后得白色固体 0.57g , 收率 44.8%.

mp116.4~117.2 r

¹H NMR, δ (ppm) : 7.90~6.85 (7H, m, Ar-H) , 4.06~3.84 (2H, q, CH₂CO) , 3.44(3H,s,OCH₃) 2.63~2.57 (2H, q, Ar-CH₂CH₃ , 2.30(6H,s,Ar-CH₃) , 1.67 (9H, s, (CH₃)₃C) , 1.19~1.16(3H, t, ArCH₂CH₃), MS, 425(1.1)[M⁺+1], 351(15.0)[M⁺-CH₂CO₂CH₃], 133(100)[M⁺-C₁₁H₂₁N₂O₃], 105(9.6)[M⁺-C₁₁H₂₁N₂O₄].

元素分析:

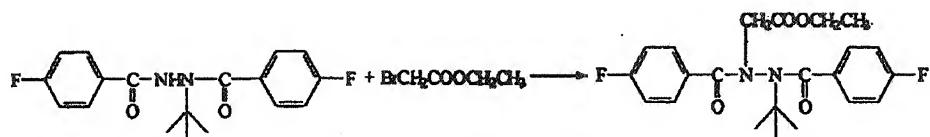
	C%	H%	N%
理论值:	70.73	7.60	6.60
实测值:	70.68	7.64	6.59

杀粘虫活性: 15 ppm 83.3%, $LC_{50} = 6$ ppm

实施例 4

1-叔丁基-1-(4-氟苯甲酰基)-2-(乙氧基羰基甲基)-2-(4-氟苯甲酰基)肼的合成，反应方程式如下：

2008.17



制备方法同实施例 1,其中原料为 1-叔丁基-1-(4-氟苯甲酰基-2-(4-氟苯甲酰基)肼,产率 42.5 %, m.p:74~75 °C。¹H NMR, δ (ppm): 8.06~6.96 (8H, m, Ar-H), 4.24~3.92 (4H, m, CH₂CO₂CH₂), 1.67 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.08~1.05(3H, t, OCH₂CH₃)。MS, 419(10.5)[M⁺+1], 345 (100.0)[M⁺-CO₂CH₂CH₃], 123(33.3)[M⁺-C₁₅H₂₀FN₂O₃], 95(11.3)[M⁺-C₁₆H₂₀FN₂O₄].

元素分析:

	C%	H%	N%
理论值:	63.15	5.78	6.69
实测值:	62.60	5.85	6.68

杀粘虫活性: 500ppm 35.3%.

实施例 5

1-叔丁基-1-(4-氟苯甲酰基)-2-(乙氧基羰基甲基)-2-(4-氟苯甲酰基)肼的合成,

反应方程式如下:



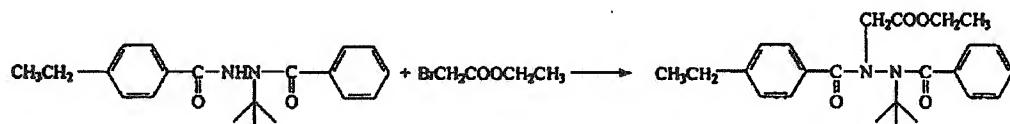
制备方法同实施例 1,其中原料为 1-叔丁基-1-(4-氯苯甲酰基-2-(4-氯苯甲酰基)肼,产率 52.3%,玻璃状物质。

¹H NMR, δ (ppm): 7.95~6.83 (8H, m, Ar-H), 4.24~3.82 (4H, m, CH₂CO₂CH₂), 1.66 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.04~1.02(3H, t, OCH₂CH₃)。

杀粘虫活性: 1000ppm 86.7%.

实施例 6

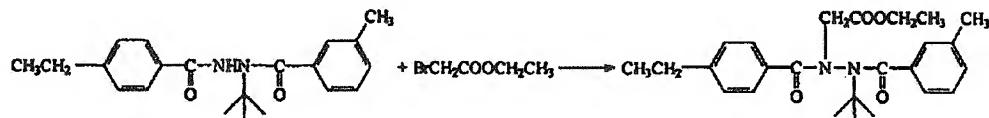
1-叔丁基-1-苯甲酰基-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(4-乙基苯甲酰基)肼的合成, 反应方程式如下:



制备方法同实施例 1, 其中原料为 1-叔丁基-1-苯甲酰基-2-(4-乙基苯甲酰基)肼, 产率 51.2 %, 玻璃状物质, $^1\text{H NMR}$, δ (ppm): 7.96~6.71 (9H, m, Ar-H), 4.09~3.79 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$), 2.58~2.53 (2H, q, Ar-CH₂), 1.68 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.16~1.13 (3H, t, ArCH₂CH₃), 1.08~1.05 (3H, t, OCH₂CH₃), 杀粘虫活性: 31.3 ppm 73.3 %。

实施例 7

1-叔丁基-1-(3-甲基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(4-乙基苯甲酰基)肼的合成, 反应方程式如下:



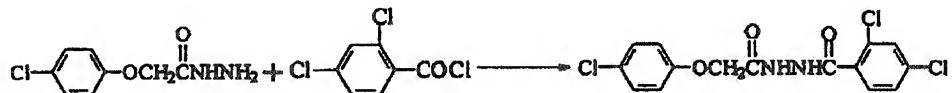
制备方法同实施例 1, 其中原料为 1-叔丁基-1-(3-甲基苯甲酰基)-2-(4-乙基苯甲酰基)肼, 产率 54.5 %, 玻璃状物质。

$^1\text{H NMR}$, δ (ppm): 7.93~6.77 (8H, m, Ar-H), 4.07~3.84 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$), 2.60~2.56 (2H, q, Ar-CH₂), 2.30 (3H, s, ArCH₃), 1.68 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.18~1.15 (3H, t, ArCH₂CH₃), 1.04~1.01 (3H, t, OCH₂CH₃), 杀粘虫活性: 15.6 ppm 76.6 %。

实施例 8

1-(2,4-二氯苯甲酰基)-2-(4-氯苯氧乙酰基)肼的合成, 反应方程式如下:

33-09-17



在 100mL 圆底烧瓶内加入 3g (15mmol) 对氯苯氧乙酰肼, 40mL 四氢呋喃, 搅拌, 加入水 10mL, 碳酸氢钠 2.5g, 搅拌均匀, 然后将 3.13g (15mmol) 2,4-二氯苯甲酰氯在 1.5 小时内缓慢滴加于反应液中, 室温搅拌 3.5 小时, 蒸去溶剂, 得白色粉末 5.4g, 产率 96.0%。mp: 165.9—167.0 °C。

¹H NMR, δ (ppm): 7.62~7.08 (m, 7H, Ar-H), 4.72 (s, 2H, CH₂O)

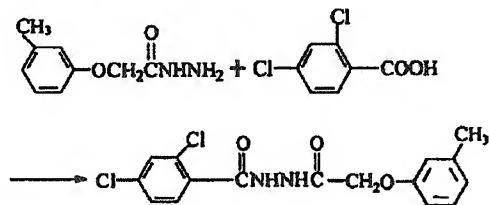
元素分析:

C%	H%	N%
理论值: 48.22	2.96	7.49
实测值: 48.08	2.72	7.33

杀粘虫活性: 62.5ppm 96.7%, LC₅₀=32ppm。

实施例 9

1-(2,4-二氯苯甲酰基)-2-(4-氯苯氧乙酰基)肼的合成, 反应方程式如下:



制备方法同实施例 8, 其中原料位,4-二氯苯甲酸和间甲基苯氧乙酰肼, 产率为 68.2%, mp: 173.4 °C ~ 175.0 °C

杀粘虫活性: LC₅₀=30ppm。

用类似方法可以方便地制备下面化合物:

1-叔丁基-1-(4-甲基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(4-甲基苯甲酰基)肼, mp: 97.0~97.3 °C;

1-叔丁基-1-(3-甲基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(3-甲基苯甲酰基)肼, mp: 91.0~92.2 °C;

1-叔丁基-1-(4-乙基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(4-乙基苯甲酰基)肼,

mp:100.4~101.2 °C;

1-叔丁基-1-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(3,5-甲基苯甲酰基)肼,
mp:123.6~123.7 °C;

1-叔丁基-1-(4-乙基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(苯甲酰基)肼,
mp:100.4~101.2 °C;

1-叔丁基-1-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(苯甲酰基)肼,
mp:133.0~134.1 °C;

1-叔丁基-1-(4-乙基苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(3,5-二甲基苯甲酰基)肼,
mp:92.4~93.2 °C;

1-叔丁基-1-(4-溴苯甲酰基)-2-(甲氧基羰基甲基)-2-(4-溴苯甲酰基)肼,玻璃状物质;

1-(叔戊酰基)-2-(4-氟苯氧乙酰基)肼, mp:104.0~105.1 °C;

1-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(4-氟苯氧乙酰基)肼, mp:196.4~197.0 °C;

1-(3-三氟甲基苯甲酰基)-2-(4-氟苯氧乙酰基)肼, mp:142.1~143.0 °C;

1-(4-溴苯甲酰基)-2-(2,4-二氯苯氧乙酰基)肼, mp:207.0~208.2 °C;

1-(2,4-二氯苯甲酰基)-2-(2-氯苯氧乙酰基)肼, mp:180.9~183.0 °C;

1-(3-三氟乙酰基)-2-(2,4-二氯苯氧乙酰基)肼, mp:174.8~176.0 °C;

1-(6-氯吡啶甲酰基)-2-(3-三氟甲基苯氧乙酰基)肼, mp:132.0~133.1 °C;

1-(3,5-二甲基苯甲酰基)-2-(3-甲基苯氧乙酰基)肼, mp:170.0~171.1 °C;

1-(苯丙烯酰基)-2-(4-氟苯氧乙酰基)肼, mp:188.1~190.2 °C;

1-(苯丙烯酰基)-2-(3-三氟甲基苯氧乙酰基)肼, mp:196.1~196.9 °C;

1,2-二(2,4-二氯苯氧乙酰基)肼, mp:133.1~133.8 °C.

1-(2,4-二氯苯氧乙酰基)-2-(3-三氟甲基苯氧乙酰基)肼, mp:217.0~218.2 °C

1-(叔戊酰基)-2-(4-氟苯氧乙酰基)肼, mp:123.5~125.0 °C

1-(2-氟苯甲酰基)-2-(2,4-二氯苯氧乙酰基)肼, mp:142.6~142.8 °C

1-(叔戊酰基)-2-(2,4-二氯苯氧乙酰基)肼, mp:95.3~96.5 °C.